VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG VON TÄGLICH 0, 5 mg LYNESTRENOL UND 0, 03 mg d-NORGESTREL AUF DEN PROLIFERATIONSGRAD DER SCHEIDENHAUT

CHRISTL KÖSTLER

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Aus der 2. Universitätsfrauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Richter

Vergleichende Untersuchung von täglich 0,5 mg LYNESTRENOL und 0,03 mg d-NORGESTREL auf den Proliferationsgrad der Scheidenhaut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christl Köstler
aus
München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gewidmet

meiner Mutter

Gertrud Köstler

sowie meinen

verstorbenen Eltern

Dr. med. dent. Gerda Köstler-Kobes

Dr. med. dent. Josef Köstler

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Ziel der Untersuchung	3
III. Material und Methoden	4
a) Parameter	5
b) Mikroskopische Auswertung	6
c) Statistische und zeichnerische Auswertung	7
IV. Ergebnisse	9
V. Diskussion	20
VI. Zusammenfassung	20
VII. Literaturnachweis (Anhang)	

Einleitung

Die Dosierung von östrogenen und progestativen Stoffen in den üblicherweise verwendeten Kombinationspillen richtet sich in der Regel nach der Akzeptanz durch die Patientin und hier wiederum nach der sogenannten Zykluskontrolle. Unter Zykluskontrolle versteht man die Regelmäßigkeit der in der Einnahmepause auftretenden Abbruchsblutung und die Vermeidung von Zwischenblutungen während des Einnahmezyklus (21, 22).

Hinsichtlich der kontrazeptiven Sicherheit wären viel niedrigere Gestagendosen ausreichend. Mit der sogenannten Minipille versucht man, sich der niedrigsten, noch kontrazeptiven Dosis zu nähern (1, 20).Die für die meisten Nebenwirkungen verantwortlich gemachten Östrogene werden dabei völlig vermieden. Andererseits muß man Zyklusunregelmäßigkeiten, Zwischenblutungen oder auch Ausbleiben der Blutungen in Kauf nehmen (9, 15, 16, 17, 20, 21, 22).

Die gestagene Wirksamkeit einer Substanz wird üblicherweise durch die Wirkung auf die mit Östrogenen vorbereitete Gebärmutterschleimhaut bestimmt. Die kontrazeptive Sicherheit von Gestagenen scheint nicht mit der Wirkung auf das Endometrium zu korrelieren. Der kontrazeptive Effekt von niedrig dosierten Gestagenen ist nicht

sicher aufgeklärt, da diese Stoffe eine ganze Reihe von Veränderungen bewirken, die einer Konzeption bzw. Nidation entgegenwirken.

Es finden sich Veränderungen des ovariellen Zyklus, die auf eine Hemmung der gonadotropen Hormone - insbesondere des luteinisierenden Hormons - zurückgeführt werden (9, 10, 24). Jedoch ist die Reaktion von Frau zu Frau verschieden (9, 12, 15). Bei einem Teil der Frauen lassen sich unter niedrig dosierten Gestagenen Abläufe wie bei normalen ovulatorischen Zyklen finden (10, 14). Es kommt also in der ersten Zyklusphase zu einem Anstieg der Östrogene, schließlich in Zyklusmitte zu einem Anstieg von follikelstimulierenden Hormonen und Luteinisierungshormonen und schließlich in der zweiten Zyklushälfte zu Progesteronwerten, die einem Corpus Luteum entsprechen könnten. Auffällig ist jedoch, daß sich immer eine Kappung der mittzyklischen LH-Peaks und deutlich erniedrigte Progesteronwerte in der Corpus-Luteum-Phase finden (9, 10). Bei anderen Frauen kommt es zu monophasischen Zyklen ohne LH-Peak und ohne Corpus-Luteum-Phase, jedoch zu mehr oder weniger regelmäßigen Blutungen (10). Bei wieder anderen Frauen scheint die Gonadotropinhemmung noch deutlicher zu sein, so daß es zu Oligomenorrhoen oder Amenorrhoen kommen kann. In jedem Fall scheint eine Hemmung der Ovulation einer der Faktoren zu sein, der die kontrazeptive Wirkung von Minipillen bedingt (9, 10).

Weiteren Einflüsse sind am Endometrium zu finden, wo sich Zeichen einer beginnenden Sekretionsphase zeigen. Eine volle Endometriumsproliferation unterbleibt, so daß mit einem nidationsungünstigen Milieu gerechnet werden kann (10).

Ein dritter Effekt scheint die Wirkung auf die Motorik der Tuben zu sein, die auch bei sehr niedrigen Gestagendosen nachweisbar ist (5).

Einer der wichtigsten Effekte liegt jedoch offensichtlich in der Wirkung auf die Zervixdrüsen, wo durch niedrig dosierte Gestagene östrogene Einflüsse antagonisiert werden, so daß die Zervixdrüsen nicht den unter Östrogeneinfluß normalerweise produzierten dünnflüssigen Schleim herstellen können (13, 16).

Die antiöstrogene Wirkung scheint für Nortestosteronderivate ausgeprägter zu sein als für 17-Hydroxyprogesteronpräparate, wenn man die Dosierungen auf der üblichen Basis der Endometriumswirksamkeit vergleicht (9, 12, 23). Parallel damit geht die offensichtlich unterschiedliche kontrazeptive Sicherheit (1, 2, 4, 20).

Die antiöstrogene Wirkung ist nicht nur am Zervixsekret, sondern auch am Vaginalepithel nachweisbar (6, 15).

Ziel der Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung sollte überprüft werden, wie sich zwei als Minipillen gebräuchliche Nortestosteronderivate auf die Zytologie des Vaginalepithels auswirken, nämlich LYNESTRENOL in einer Dosierung von 0,5 mg pro Tag und d-NORGESTREL in einer Dosierung von 0,03 mg pro Tag.

Das Verhältnis der Dosierungen spiegelt die am Endometrium gemessenen Effekte dieser Stoffe wider, wobei für LYNESTRENOL mit einer Transformationsdosis von 70 mg zu rechnen ist, während bei d-NORGESTREL circa 6 mg pro Zyklus ausreichen (7, 8).

In der vorliegenden Untersuchung interessierte die Frage, ob auch die antiöstrogene Wirkung am Vaginalepithel den am Endometrium gemessenen Wirkungen entsprechen würde, oder ob unter Berücksichtigung des zyklischen Geschehens unter diesen Minipillen meßbare Unterschiede zu finden sein würden.

Material und Methoden

Als Substanzen wurden die beiden Nortestosteronderivate LYNESTRENOL in einer Dosierung von 0,5 mg pro Tag und d-NORGESTREL in einer Dosierung von 0,03 mg pro Tag verwendet.

Zehn Frauen im Alter zwischen 24 und 42 Jahren nahmen an der Untersuchung teil. Alle hatten in der Vorgeschichte regelmäßige spontane Zyklen. Fünf von zehn Frauen hatten zum Zeitpunkt des Versuches bereits geboren. Bis zum Versuchsbeginn verwendeten drei Frauen neun Jahre, drei Frauen sechs Jahre und zwei Frauen fünf Jahre lang verschiedene Sequenz- oder Kombinationspräparate. Von diesen Frauen hatten alle - bis auf zwei - mehr oder weniger regelmäßige Pausen in der Pilleneinnahme eingehalten. Zwei Frauen hatten vor dem Versuch ein Jahr oder länger keine hormonellen Kontrazeptiva benutzt.

Der Einnahmemodus war beim Versuch folgender:
Beginnend mit dem 5. Tag nach einer Perioden- oder Abbruchsblutung wurden täglich von jeder Probandin entweder 0,5 mg LYNESTRENOL oder 0,03 mg d-NORGESTREL 30 Tage lang eingenommen. Nach diesem Zeitraum wurde von jeder Probandin auf das jeweils andere, noch nicht verwendete Präparat gewechselt, das dann auch wiederum 30 Tage lang ohne Unterbrechung verabreicht wurde. Es spielte keine Rolle, ob bei einer Testperson während des Untersuchungszeitraumes Zyklusblutungen, Zwischenblutungen oder keinerlei Blutungen auftraten.

Jede Probandin diente als eigene Kontrolle.

Die Wahl des zuerst einzunehmenden Präparates erfolgte nach einer Zufallsliste: Fünf Frauen begannen mit LYNESTRENOL, fünf mit d-NORGESTREL.

Jedes Präparat wurde also 30 Tage lang täglich eingenommen, nach 30 Tagen ohne Pause auf das andere Präparat umgewechselt, das dann wiederum weitere 30 Tage zur Anwendung kam.

Parameter

Während des gesamten Behandlungszeitraums, d.h. während 60 Tagen, wurde jeden 3. - 5. Tag ein Abstrich angefertigt. Die Abstriche wurden vom hinteren Drittel der seitlichen Vaginalwand mit einem Watteträger abgenommen. Diese rollte man dann auf entfetteten, vorher mit Bleistift beschrifteten Objektträgern gleichmäßig, zart aus. Die so bereiteten Objektträger wurden in eine mit Fixationslösung gefüllte Glasküvette gegeben.

Der Scheidenkanal sollte vor den Abstrichen keinen chemischen oder mechanischen Irritationen ausgesetzt worden sein.

An jedem Untersuchungstag wurden auf die obengenannte Weise jeweils zwei Abstriche gewonnen und anschließend nach der Methode von PAPANICOLAU gefärbt. Diese Methode hat den Vorteil einer guten Kernfärbung und einer Differenzierung des Zytoplasmas zwischen basophil und eosinophil.

Die Kernfärbung läßt unterscheiden zwischen großen, aufgelockerten, bläschenförmigen Kernen und kleinen, runden, degenerierten karyopyknotischen Kernen. Die Zytoplasmafärbung zeigt eine Differenzierung zwischen basophilen meist Intermediärzellen und eosinophilen Superfizialzellen.

Unter dem Einfluß von Gestagenen entwickelt sich das Vaginalepithel bis zur Intermediärschicht, das bedeutet eine

mittlere Proliferation (Karyopyknose-Index 0 - 20 %). Im Zellbild erscheinen basophile Zellen mit gefälteltem eingerolltem Rand, die in Haufen liegen und große bläschenförmige Kerne zeigen. (19)

Nur das Östrogen ist in der Lage, das Epithel bis zur Superfizialschicht aufzubauen. Dies entspricht der höchstmöglichen Proliferation (Karyopyknose-Index 30 - 90 %). Man sieht große, flachausgebreitete, faltenlose, eosinophile Zellen, die einzeln liegen. Die Kerne sind punktförmig degeneriert, also karyopyknotisch. (3)

Mikroskopische Auswertung

Auf den eben genannten Tatsachen basiert die Bestimmung des Karyopyknose-Indexes und des Eosinophilen-Indexes und die Bedeutung der beiden Indices für die funktionelle Zytodiagnostik.

Unter dem Lichtmikroskop wurden in sechs verschiedenen Gesichtsfeldern jeweils 100 Zellen ausgezählt. Da je zwei Abstriche pro Tag und pro Person zur Verfügung standen, wurden pro Abstrich drei Felder ausgezählt.

Zur Bestimmung des Karyopyknose-Indexes zählt man von 100 Zellen pro Gesichtsfeld den prozentualen Anteil der Zellen mit pyknotischem Kern in Verhältnis zu allen anderen Kernen.

Die Auswertung wurde im Phasenkontrast-Mikroskop kontrolliert. Hier leuchten die pyknotischen Kerne auf, während die anderen blaß bleiben. (3)

Zur Bestimmung des Eosinophilen-Indexes zählt man von 100 Zellen pro Gesichtsfeld den Anteil der Zellen mit rot gefärbtem, d.h. eosinophilem Zytoplasma und setzt sie in ein Verhältnis zu den blauen, d.h. basophilen Plattenepithelien. Hier genügte die alleinige Auszählung unter dem Lichtmikroskop.

Von den Auszählungen der jeweils drei Felder aus je zwei Abstrichen bestimmte man den Mittelwert für den entsprechenden Zyklustag und die entsprechende Person.

Statistische und zeichnerische Auswertung

Für die einzelnen Probandinnen wurden für die Tage, an denen die Abstriche genommen wurden, die Mittelwerte der Karyopyknose- und der Eosinophilen-Indices zusammen mit der entsprechenden Standardabweichung errechnet.

Diese Werte wurden in eine Kurve eingetragen, die über 60 Tage lief, also sowohl den LYNESTRENOL-Zyklus als auch den d-NORGESTREL-Zyklus umfaßt. Für jede Probandin wurde eine Kurve angefertigt.

Ebenso wurden für die Summe aller Probandinnen die Mittelwerte der Karyopyknose- und Eosinophilen-Indices und die Standardabweichung für die einzelnen Versuchstage bestimmt. Sie wurden in eine Summenkurve, die ebenfalls 60 Tage umfaßt, eingetragen.

Anhand der Einzelkurven und der Summenkurve sollten die beiden Nortestosteronabkömmlinge - nämlich LYNESTRENOL 0,5 mg und d-NORGESTREL 0,03 mg - in Beziehung gesetzt werden und auf ihre Signifikanz überprüft werden.

Weiterhin wurde für jede Probandin und für jede der beiden Gestagensubstanzen der jeweils höchste und der jeweils niedrigste Wert von dem Karyopyknose- bzw. Eosinophilen-Index bestimmt und in die entsprechende Maximum- bzw. Minimumkurven eingetragen.

Auch hier berechnete man die Summe der maximalen Karyopyknose- bzw. Eosinophilen-Indices und setzte sie für jede der beiden Gestagensubstanzen in einer Summenkurve in Beziehung.

Mit dieser Auswertung sollte überprüft werden, ob sich ein signifikanter Unterschied zwischen LYNESTRENOL 0,5 mg und d-NORGESTREL 0,03 mg zeigt, wenn man den Zeitpunkt einer wahrscheinlichen Follikelreifung (entspricht den Maximalwerten) und den nach einer Lutenisierung bzw. Corpus Luteum Phase (entspricht den Minimalwerten) berücksichtigt.

Ergebnisse

Bei dieser Untersuchung finden sich spontane Fluktuationen von Karyopyknose- und Eosinophilen-Index. Der zeitliche Ablauf dieser Fluktuation war unregelmäßig und ist für die einzelnen Probandinnen in den Abbildungen Nr. 1 bis Nr. 10 wiedergegeben.

Dabei zeigen Abbildung Nr. 1 bis Nr. 5 die Karyopyknose-Indices (=offene Kreise) und Eosinophilen-Indices (= Punkte) von den Probandinnen, die im ersten Zyklus LYNESTRENOL einnahmen und im zweiten Zyklus auf d-NORGESTREL wechselten.

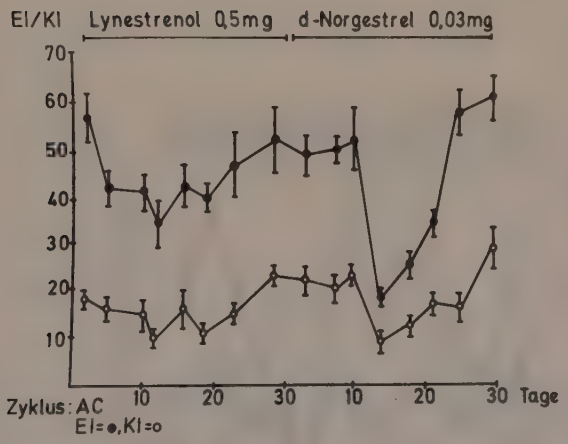

Abb.1

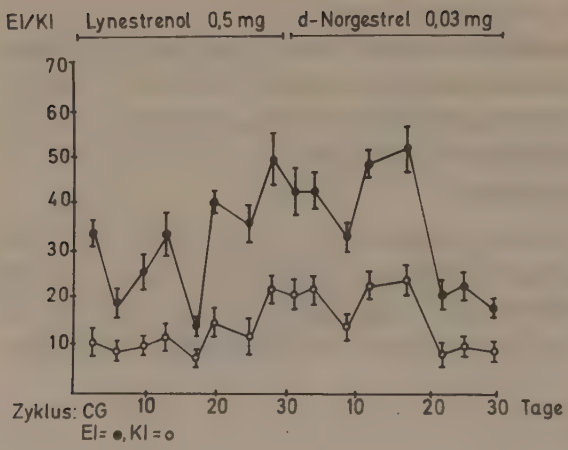
El/Kl
Lynestrenol 0,5 mg
d-Norgestrel 0,03 mg
70
60
50
40
30
20
10
Zyklus: CG
10
20
30
10
20
30
Tage
El= ●, Kl = o

Abb.2

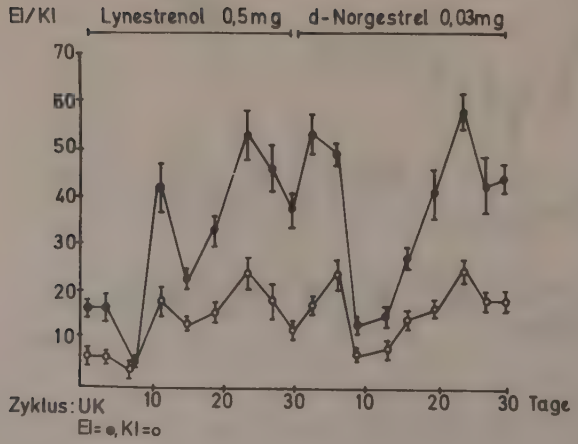
El/Kl
Lynestrenol 0,5mg
d-Norgestrel 0,03mg
70
60
50
40
30
20
10
Zyklus: UK
10
20
30
10
20
30
Tage
El= ●, Kl =o

Abb.3

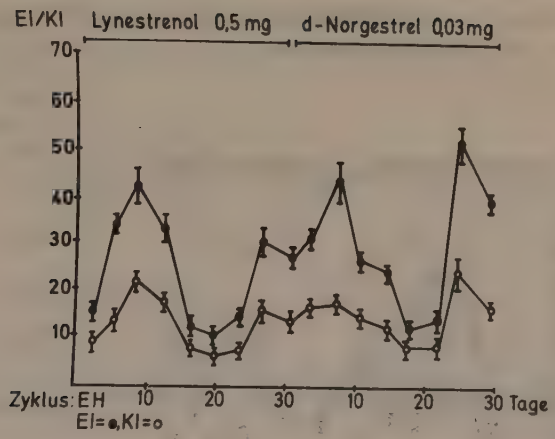
EI/KI
Lynestrenol 0,5 mg
d-Norgestrel 0,03mg
70
60
50
40
30
20
10
Zyklus: EH
10
20
30
10
20
30 Tage
EI=●,KI=o

Abb.4

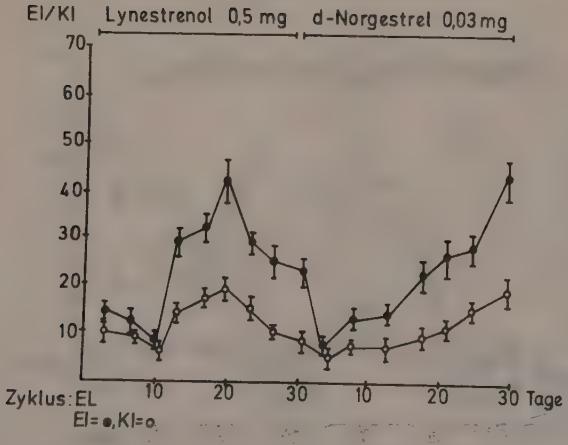
EI/KI
Lynestrenol 0,5 mg
d-Norgestrel 0,03mg
70
60
50
40
30
20
10
Zyklus: EL
10
20
30
10
20
30 Tage
EI=●,KI=o

Abb.5

Abbildung Nr. 6 bis Nr. 10 stellen die Indices der Probandinnen dar, die mit d-NORGESTREL begannen und die Pilleneinnahme mit LYNESTRENOL fortsetzten.

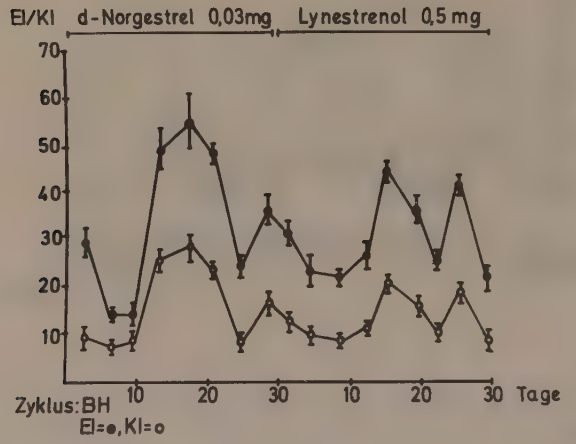

Abb.6

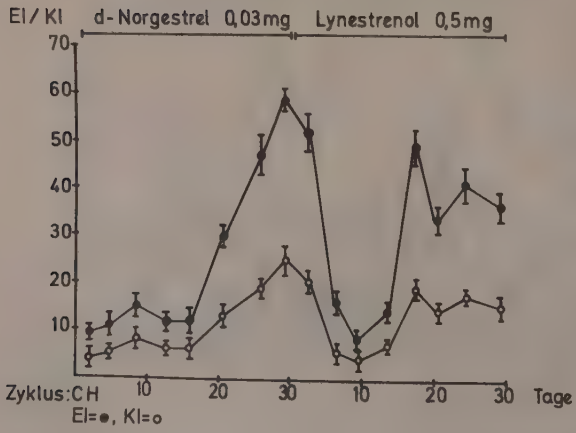

Abb.7

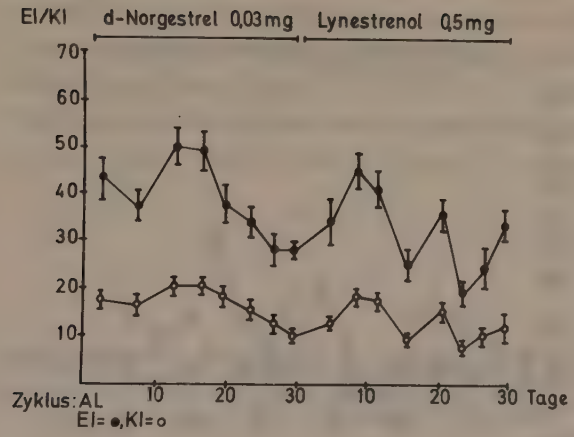
El/Kl
d-Norgestrel 0,03mg
Lynestrenol 0,5mg
70
60
50
40
30
20
10
Zyklus: AL
10
20
30
10
20
30 Tage
El= ●, Kl= o

Abb.8

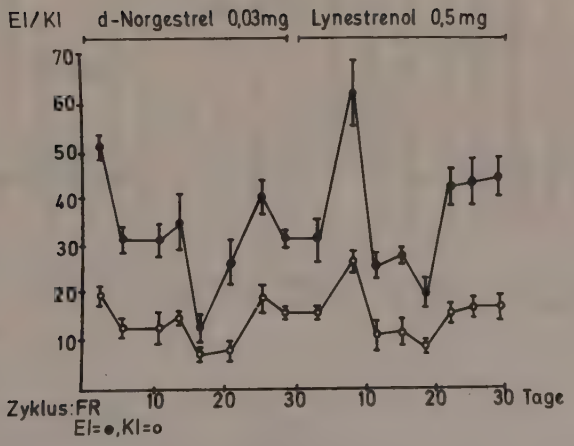
El/Kl
d-Norgestrel 0,03mg
Lynestrenol 0,5mg
70
60
50
40
30
20
10
Zyklus: FR
10
20
30
10
20
30 Tage
El= ●, Kl= o

Abb9

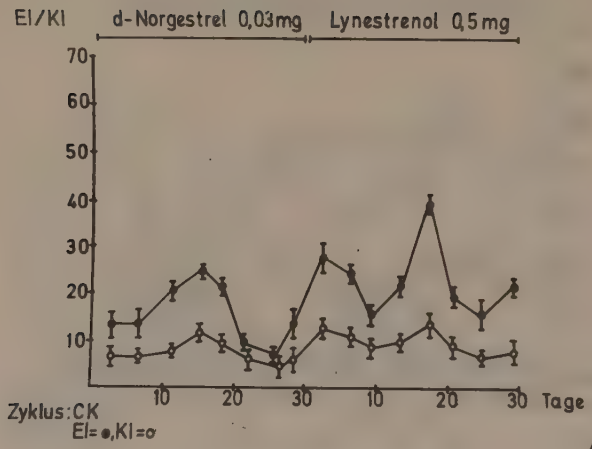
El/Kl
d-Norgestrel 0,03mg
Lynestrenol 0,5 mg
70
60
50
40
30
20
10
10
20
30
10
20
30
Tage
Zyklus: CK
El= ●, Kl = ○

Abb.10

Mittelt man sämtliche Verläufe nach den Einnahmetagen, so ergibt sich eine nivellierte Kurve ohne deutliche Fluktuationen und ohne nachweisbaren Unterschied zwischen beiden Präparaten. Dieser gemittelte Verlauf von Karyopyknose-Indices und Eosinophilen-Indices sämtlicher Probandinnen unter beiden Präparaten wird in Abb. 11 gezeigt.

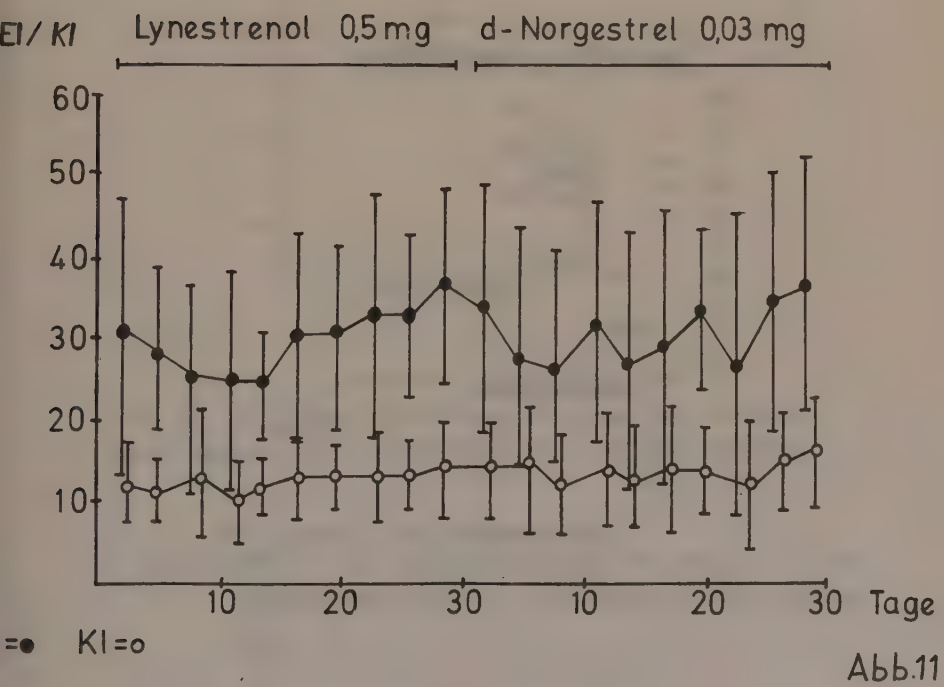

Abb.11

Auf allen Abbildungen von Nr. 1 bis Nr. 11 sind sowohl Mittelwert wie Standardabweichung wiedergegeben.

Nimmt man jedoch Rücksicht auf die zyklischen Schwankungen der Indices und vergleicht die gemittelten Maxima und Minima der Karyopyknose-Indices bzw. Eosinophilen-Indices unter den jeweiligen Präparaten, so werden unter 0,03 mg d-NORGESTREL signifikant höhere Proliferationsgrade erreicht als unter 0,5 mg LYNESTRENOL.

Dies ist in den Abbildungen 12 bis 15 dargestellt. (gepaarter t-Test; $p < 0,05$)

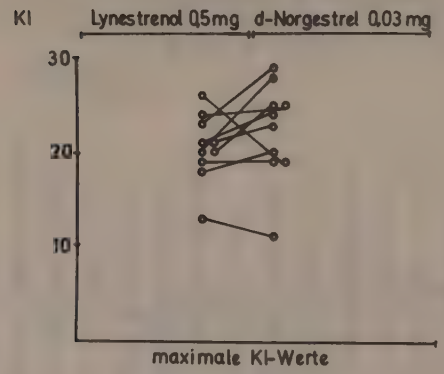

Abb.12

Abb. 12: Maxima des Karyopyknose-Index bei 10 Frauen unter täglich 0,5 mg LYNESTRENOL und 0,03 mg d-NORGESTREL.

Abb. Nr. 13: Minima des Karyopyknose-Index bei 10 Frauen unter täglich 0,5 mg LYNESTRENOL und 0,03 mg d-NORGESTREL

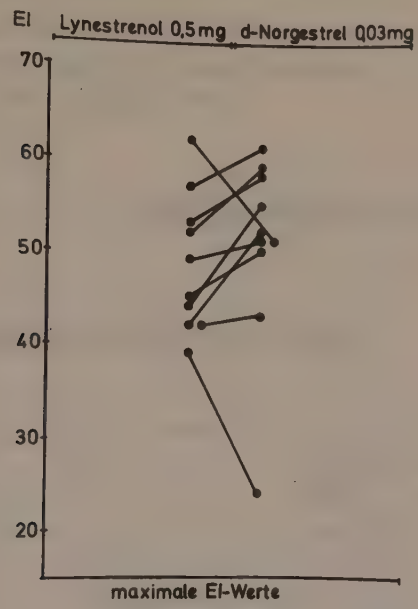

Abb.13

Abb. Nr. 14: Maxima des Eosinophilen-Index bei 10 Frauen unter täglich 0,5 mg LYNESTRENOL und 0,03 mg d-NORGESTREL

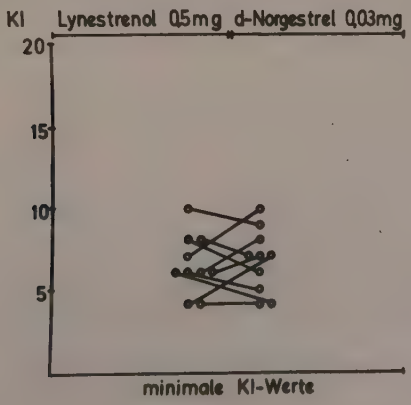

Abb. Nr. 15: Minima des Eosinophilen-Index bei 10 Frauen unter täglich 0,5 mg LYNESTRENOL und 0,03 mg d-NORGESTREL

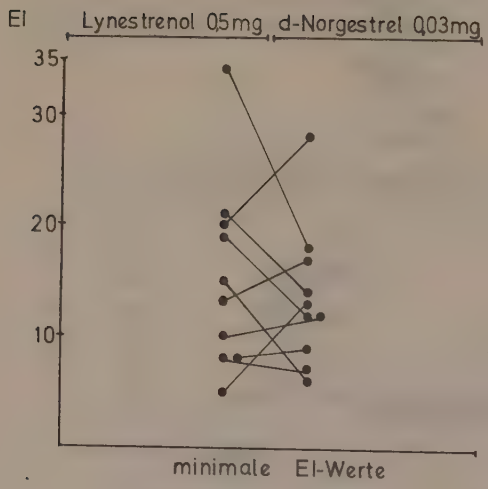

Abb.15

Aus den Abb. Nr. 12 bis Nr. 15 resultiert als Summenzeichnung Abb. Nr. 16. Sie stellt die Mittelwerte und die Standardabweichung aller minimalen bzw. maximalen Karyopyknose-Indices sowie aller maximalen bzw. minimalen Eosinophilen-Indices dar.

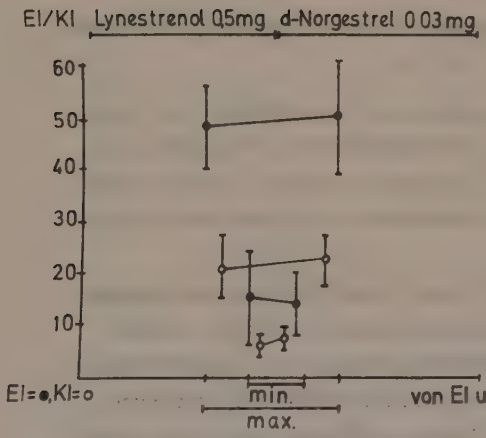

Abb.16

Diskussion

Tägliche Gabe einer niedrigen Gestagendosis läßt zyklusähnliche Fluktuationen des Proliferationsgrades der Vaginalhaut erkennen. Auffällig ist jedoch die Unabhängigkeit dieser Schwankungen von der Einnahmedauer des jeweiligen Gestagens. Ein zyklusartiger 4-Wochenrhythmus ist jedoch in den meisten Fällen erkennbar. Diese Fluktuationen sind ohne weiteres durch die in anderen Untersuchungen gefundenen, ebenfalls unregelmäßigen, aber einem 4-Wochenzyklus ähnlichen Schwankungen der Östrogen- und Progesteronwerte im Blut oder Harn zu erklären (9, 10, 12, 15, 24).

Die antiöstrogene Wirkung der gleichförmig applizierten, niedrig dosierten Gestagene reicht offensichtlich nicht aus, um mehr oder weniger zyklische Änderungen der Ovaraktivität an einer Auswirkung am Vaginalepithel zu hindern.

Auf die Frage, warum dabei unter 0,03 mg d-NORGESTREL höhere Maxima der gemessenen Indices erreicht wurden als unter 0,5 mg LYNESTRENOL, bieten sich als Erklärungen an, daß entweder unter ersterem Präparat die hypophysäre oder ovarielle Hemmung geringer war, also höhere Östrogenspiegel vorlagen, oder aber die periphere antiöstrogene Hemmung an der Vaginalhaut niedriger lag.

Zusammenfassung

10 Frauen im Alter zwischen 24 und 42 Jahren wurden insgesamt über 60 Tage mit täglich 0,03 mg d-NORGESTREL und 0,5 mg LYNESTRENOL behandelt. Nach 30 Tagen wurde ohne Pause auf das jeweils andere Präparat gewechselt,

so daß jede Probandin als eigene Kontrolle diente. Alle 3 bis 4 Tage wurden Abstriche von der seitlichen hinteren Vaginalwand angefertigt, nach Papanicolaou gefärbt und Karyopyknose- und Eosinophilen-Index ermittelt. Trotz gleichmäßiger täglicher Dosis kam es zu zyklusähnlichen Fluktuationen beider Indices. Dabei wurden unter 0,03 mg d-NORGESTREL signifikant höhere Maxima beider Indices beobachtet.

L I T E R A T U R - N A C H W E I S

1) O. ASBJORN, P. E. LEBECH, I. STOYER, E. THING
Low dose of Gestagen as a contraceptive Method
Danish medical bulletin 18, Nr. 5, S. 122 - 124 (1971)

2) J. A. BOARD
Continuous Northindrone 0,35 mg, as an oral contraceptive agent
American journal of obstetrics an gynecology 109,
Nr. 4, S. 531 - 535 (1971)

3) H. W. BOSCHANN
What are the relative dosages of Androgens plus Estrogens
which suppress the occurence of the highly proliferated cell type?
Acta cytologica 2, S. 414 - 416 (1958)

4) C. BUTLER, H. HILL
Chlormadinone acetate as oral contraceptive
The Lancet 1, S. 1116 - 1119 (1969)

5) H. ERB
Tubenmotilität unter Low-dose-progestin treatment
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 1, S. 53 - 59 (1970)

6) I. FERIN
Effects of 19-nor-steroidal Progestogen on the vaginal smears
of normally mentruating woman
Acte cytol. 6, S. 305 - 306 (1962)

7) I. FERIN
Progesterone, progestational drugs an antifertility agents,
effects, duration and metabolism in man.
Internat. Encyclop. of Pharmacol. and Therapeutics,
ed. by Tausk M., Oxford, Pergamon 1972

8) I. FERIN
Orally active progestational compounds.
Human studies: effects on the uterovaginal tract.
Internat. Encyclop. of Pharmacol.and Therapeutics,
ed. by Tausk M., Oxford, Pergamon, S. 245 - 273, (1972)

9) E. FRIEDRICH
Wirkung niedrig dosierter Gestagene auf die hypothalmisch-
hypophysär-ovarielle Achse
Fortschritt der Medizin Nr. 29, S. 1827 - 1832, (1977)

10) E. FRIEDRICH, E. KELLER, A. A. SCHINDLER
Die Bedeutung der ovariellen Östrogensekretion unter
Einnahme der Minipille
Therapeutische Rundschau/Revue therapeutique 33,
Nr. 4, S. 234 - 236 (1976)

11) J. HAMMERSTEIN
Neuere Verfahren der hormonalen Contraception
Der Gynäkologe 5, S. 120 - 140 (1972)

12) U. LARSSON-COHN, E. D. B. JOHANSSON, C. GEMZELL
Effects of continuous daily Administration of 0,03 mg
of d-Norgestrel on the Plasma Levels on Progesterone
an the Urinary Excretion of Oestrogens
Acta Endrocrinologica (Kbh) 66, S. 702 - 710 (1971)

13) H. A. VAN LEUSDEN
Continuous oral administration of Megestrolacetate to women
Journal of reprod. Fertility 19, S. 537 - 539 (1969)

14) R. R. MACDONALD, I. B. LUMLEY, A. COULSON, S. R. STITCH
Chlormadinone Acetate as an oral contraceptive,
Clinical Results and the Incidence of Ovulation
The Journal of Obstetrics and Gynecology of the
British Commenwealth 75, S. 1123 - 1127 (1968)

15) M. MALL-HAFELI, K. S. LUDWIG, U. M. SPORNITZ, A. UTTWILLER
Die Low-Dosis-Gestagen-Therapie
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 36 S. 645 - 660 (1976)

16) J. MARTINEZ-MANAUTOU, J. GINER-VELASQUES, H. RUDEL
Continuous Progetogen Contraception: a Dose Relationship Study with Chlormadinone Acetate
Fertility und Sterility 18, S. 57 - 61 (1967)

17) E. MEARS, M. P. VESSEY, L. ANDOLSEK, A. OVEN
Preliminary Evoluation of four oral Contraceptives containing only Progestogens
British medical Journal 2, S. 730 - 734 (1969)

18) A. MEISELS
Computed cytohormonal findings in 3,307 healthy women
Acta cytologica 9, Nr. 14, S. 328 - 333 (1965)

19) D. L. MOYER, E. T. TYLER. H. J. OLSEN, L. J. ZELDIS
Vaginal cytohormonal Effects of long-term cyclic Administration of synthetic Progestins

20) J. RAVN
Contraception with the Lynestrenol "Minipill"
Arzneimittelforschung (Drug Res.) 22, Nr. 1, S. 104 - 113 (1972)

21) R. R. H. RICHTER, A. ANGST-HORRIDGE, R. REIMANN-HUNZIKER, R. ROTH, S. SPRENGER, K. TURPEINEN
Erfahrungen mit drei Minipillen (Präparate mit niedrig dosierten Progestagenen zur oralen Kontraception)
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 1, S. 218 - 220 (1970)

22) R. SCHMITT, O. FETTIG, H. HEPP
Die kontinuierliche Verabreichung niedriger Gestagen-Dosen (mini-pill)
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 32, S. 214 - 220 (1972)

23) TAUSK
Pharmakologie der Hormone
Thieme, Stuttgart (1979)

24) JORGEN WIESE
Ovarian Function during treatment with Lynestrenol
0,5 mg daily
Acta Endrocrinologica 78 S. 325 - 331 (1975)

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. K. Richter und Herrn Dr. D. Leis, II. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Stellung des Themas sowie die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.
Desweiteren danke ich meinen Probandinnen, die sich für die Untersuchungen freiwillig zur Verfügung stellten.

Christl Köstler

Stadtlohnerstr. 1
8000 München 21

Lebenslauf

Geb. 22. 04. 1949, Hof
Vater: Dr. Josef Köstler, Zahnarzt, gest.: 1962
Mutter: Dr. Gerda Köstler-Kobes, Zahnärztin, gest. 1960

Schulen: Grundschule in Hof, 09. 1955 - 07. 1959
Humanistisches Gymnasium in München, 09. 1959 - 06. 1969
Sprachen- und Dolmetscherinstitut, München, 10. 1969 - 03. 1970

Universitätsstudium: Sprachen und Geschichte an der Philosophischen Fakultät 04 1970 - 04. 1972
Humanmedizin, 04. 1972 - 11. 1978,
Ludwig-Maximilians-Universität, München
Approbation als Arzt: 11. 1978
Kunstgeschichte, 11. 1978 - 07. 1979

Seit 07. 1979 arbeite ich als Vollassistent am Institut und Poliklinik für klinische Immunologie in Erlangen.